



日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 1 年 1 0 月 2 4 日
Date of Application:

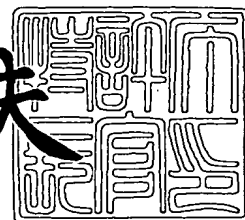
出 願 番 号 特 願 2 0 0 1 - 3 2 6 1 3 3
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 1 - 3 2 6 1 3 3]

出 願 人 佐 藤 製 薬 株 式 会 社
Applicant(s):

2 0 0 4 年 2 月 1 0 日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 Y1I1007

【提出日】 平成13年10月24日

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

【住所又は居所】 東京都八王子市大楽寺町 2 5 1 - 4

【氏名】 福元 良一

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪狭山市今熊 7 - 3 3 0 - 1 - 4 0 8

【氏名】 庭野 吉巳

【発明者】

【住所又は居所】 千葉県夷隅郡大原町小沢 9 1 0 - 3

【氏名】 草壁 裕之

【発明者】

【住所又は居所】 千葉県千葉市美浜区高洲 3 - 1 5 - 6 - 8 0 3

【氏名】 ツー ツォン

【発明者】

【住所又は居所】 東京都荒川区西尾久 2 - 1 3 - 2 7

【氏名】 木村 博明

【発明者】

【住所又は居所】 東京都葛飾区東新小岩 1 - 5 - 1 5 - 2 0 1

【氏名】 長沢 考

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市宮前区有馬 4 - 3 - 1 6 - 4 1 0

【氏名】 柳原 智

【発明者】

【住所又は居所】 東京都大田区久が原 6 - 6 - 6

【氏名】 廣澤 知里

【発明者】**【住所又は居所】** 東京都八王子市台町 4 - 3 9 - 4 - 6 0 4**【氏名】** 石塚 誠治**【特許出願人】****【識別番号】** 592142670**【氏名又は名称】** 佐藤製薬株式会社**【代理人】****【識別番号】** 100059959**【弁理士】****【氏名又は名称】** 中村 稔**【選任した代理人】****【識別番号】** 100067013**【弁理士】****【氏名又は名称】** 大塚 文昭**【選任した代理人】****【識別番号】** 100082005**【弁理士】****【氏名又は名称】** 熊倉 禎男**【選任した代理人】****【識別番号】** 100065189**【弁理士】****【氏名又は名称】** 宍戸 嘉一**【選任した代理人】****【識別番号】** 100096194**【弁理士】****【氏名又は名称】** 竹内 英人

【選任した代理人】

【識別番号】 100074228

【弁理士】

【氏名又は名称】 今城 俊夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100084009

【弁理士】

【氏名又は名称】 小川 信夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100082821

【弁理士】

【氏名又は名称】 村社 厚夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100086771

【弁理士】

【氏名又は名称】 西島 孝喜

【選任した代理人】

【識別番号】 100084663

【弁理士】

【氏名又は名称】 箱田 篤

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 特願2001-299088

【出願日】 平成13年 9月28日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008604

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

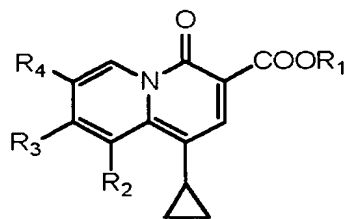
【書類名】 明細書

【発明の名称】 2-ピリドン骨格を部分構造として有する4-オキソキノリジン抗菌剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(I)：

【化1】



(I)

(式中、

R₁は、水素原子又はカルボキシル保護基を示し、

R₂は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、又はヒドロキシル基を示し、

R₃は、チオフェン、ピリジニル及びフェニル基から選ばれる、5又は6員環の芳香族置換基を示し、かつ水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、アシル基、カルバモイル基、ウレイド基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基及びカルボキシル基から成る群より選ばれる置換基を含有し、

R₄は、水素原子又はハロゲン原子を示す。)

で表される化合物又はその塩。

【請求項2】 請求項1に記載の化合物又はその薬理学的に許容し得る塩を有効成分として含有することを特徴とする抗菌剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、グラム陽性菌、グラム陰性菌又は嫌気性菌に対して強力な抗菌作用を発揮する、新規な合成抗菌剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

これまで、キノロン骨格を有するキノロン系合成抗菌剤に対する研究が広範囲にわたってなされてきた。

例えば、キノロン骨格の6位にフッ素基を導入することによって、その抗菌活性が飛躍的に高められることが見出され、6位のフッ素原子は第二世代のキノロン系合成抗菌剤、いわゆるニューキノロン系合成抗菌剤に必須の構造特性と考えられている。また、キノロン骨格における7位の置換基は、抗菌活性や、体内動態、毒性に大きな影響を与えることから、C-N結合によるピロリジン環、ピペラジン環などの導入も、また必須の構造特性であると考えられている。

本発明の4-オキソキノリジン系合成抗菌剤は、ニューキノロン系合成抗菌剤の構造特性のいずれも持たない、従来の技術の延長線上には無い新規な化合物である。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

従来より、キノロン系合成抗菌剤は、優れた抗菌活性を有する薬剤として臨床の場で広く用いられているが、キノロン系合成抗菌剤に対しても耐性を示す多剤耐性菌が急速に分離されるようになった。一方、ニューキノロン系合成抗菌剤において必須の構造である、キノロン骨格の6位に存在するフッ素原子と、7位にC-N結合による導入される置換基とによって、ニューキノロン系合成抗菌剤が中枢神経系などに対する副作用をもたらす原因と考えられている。これら多剤耐性菌や副作用の課題は、ニューキノロン系合成抗菌剤の構造特性に負うところが多い。従って、従来のキノロン骨格とは異なる骨格を有し、かつ、優れた抗菌活性を有する薬剤の開発が望まれている。

【0004】

【発明が解決するための手段】

本発明者らは、上記従来の問題点を鋭意検討した結果、次式（I）で表される新規な化合物が、ニューキノロン骨格を母核としてその6位にフッ素基が、7位にC-N結合による置換基が導入された構造を有しないにもかかわらず、広範囲の

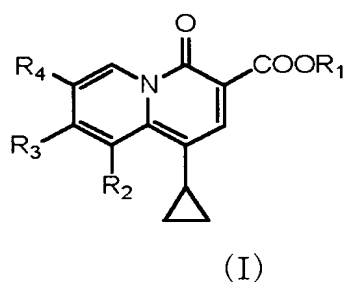
抗菌スペクトルを有し、かつ、キノロン耐性菌に対しても優れた抗菌活性を示すことを見出した。本発明は、このような新規な知見に基づいて完成されたものである。

特に、本発明の化合物は、C-C結合による単環の置換基を有し、このような構造の化合物は、他に類をみないものである。

即ち、本発明は、式 (I) :

【0005】

【化2】



【0006】

(式中、

R_1 は、水素原子又はカルボキシル保護基を示し、

R_2 は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基又はヒドロキシ基を示し、

R_3 は、チオフェン、ピリジニル及びフェニル基から選ばれる、5又は6員環の芳香族置換基を示し、かつ水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、アシル基、カルバモイル基、ウレイド基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びカルボキシル基から成る群より選ばれる置換基を含有し、

R_4 は、水素原子又はハロゲン原子を示す。)

で表される化合物又はその塩に関するものである。

【0007】

【発明の実施の形態】

以下、本発明について詳述する。

前記式 (I) 中、 R_1 は、水素原子又はカルボキシル保護基を示す。

カルボキシル基の保護基（カルボキシル保護基）としては、例えば、メチル基や、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基等が挙げられる。

【0008】

R₂は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基又はヒドロキシル基を示す。

ハロゲン原子は、フッ素原子や、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。アルキル基は、通常、1～20個、好ましくは、1～15個、更に好ましくは、1～10個の炭素数を有する飽和アルキル基であり、直鎖状又は分岐鎖状であってもよい。具体的には、低級アルキル基としては、アルキル基において、炭素数が例えば1～8個、好ましくは、1～5個程度アルキル基が挙げられる。

アルキル基としては、例えば、メチル基や、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基又はペンチル基等の低級アルキル基の他に、デシル基や、ドデシル基、トリデシル基、ウンデシル基等のアルキル基が含まれる。

アルコキシ基は、アルキル基と結合した酸素原子からなるアルコキシ基である。アルコキシ基を構成するアルキル基としては、上記アルキル基と同様である。アルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基又はペンチルオキシ基等の直鎖状又は分岐鎖状の低級アルコキシ基が挙げられる。

【0009】

R₃は、チオフェン、ピリジニル及びフェニル基から選ばれる、5又は6員環の芳香族基を示し、かつ水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、アシル基、カルバモイル基、ウレイド基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基及びカルボキシル基から成る群より選ばれる置換基を含有する。

チオフェン、ピリジニル及びフェニル基は、複数の置換基を有していてもかまわない。例えば、水素原子2つがアミノ基で置換されたフェニル基や、アミノ基

とメチル基1つずつで置換されたフェニル基等が挙げられる。

置換基の低級アルキル基、低級アルコキシ基は、前記で定義したものと同一であり、必要に応じて、アミノ基や酸素原子、ハロゲン原子、水酸基、ヒドロキシイミノ基等で置換されてもよい。これらのアミノ基等が更に、低級アルキル基やヒドロキシル基、シクロプロピル基等で置換されていてもかまわない。

また、置換基のアミノ基は、必要に応じて、低級アルキル基やアシル基、ブトキシカルボニル基等で置換されて、アルキルアミノ基等であってもよい。例えば、メチルアミノ基や、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、n-ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基等が挙げられる。更に、アルキルアミノ基等がテトラヒドロピラン等の環を持つ置換基で置換されてもよい。

置換基のアシル基としては、ホルミル基やアセチル基等を好適に挙げるができる。

ヒドロキシイミノ基のヒドロキシル基は、ヒドロキシル保護基、例えばアルコキシ基等で保護されていてもよい。

【0010】

上記式（I）で示される化合物の塩としては、例えば、塩酸や、硫酸、リン酸などの無機酸との塩、酒石酸や、ギ酸、酢酸、クエン酸、フマル酸、乳酸等の有機カルボン酸との塩、メタンスルホン酸や、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸等のスルホン酸との塩、ナトリウムや、カリウムなどのアルカリ金属との塩、カルシウムや、マグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩、更には、アンモニウム塩などの含窒素有機塩基との塩等を挙げることができる。

また、式（I）の化合物及びその塩には、溶媒和物や、水和物及び種々の形状の結晶が包含される。

更に、式（I）の化合物には、立体異性体が含まれる。

なお、本発明の化合物の具体例として、以下に述べる実施例が挙げられ、本発明の化合物は、エステル体も含む実施例の化合物が好ましいが、これらに限定されることはない。

また、本発明の化合物の物性を考慮すると、式 (I) の R_3 は、窒素原子を有する置換基であることが好ましい。 R_3 が窒素原子を有すると、水溶性の良好な化合物が得られる。

【0011】

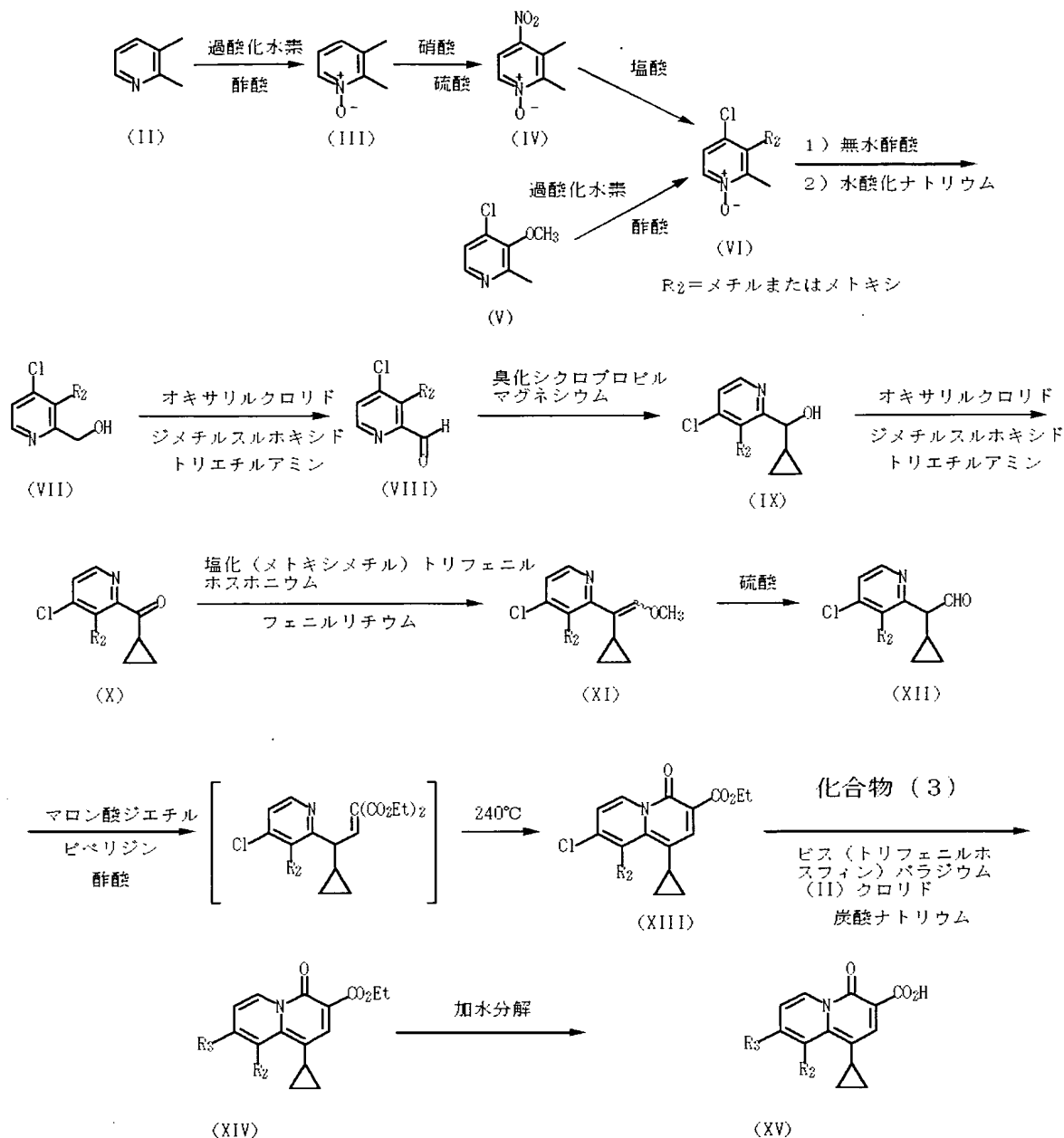
次に、上記式 (I) で示される化合物（以下、「本発明化合物」という）の合成方法について説明する。

本発明化合物は、公知の方法に従って合成することができる。例えば、具体例を挙げて説明すると、本発明化合物は、以下に示す反応図式 1 に記載された合成ルートに従って合成することができる。

ここで、反応図式 (1) 中、 R_2 及び R_3 は、上記で定義したものと同一である。

【0012】

【化3】



反応図式 (1)

【0013】

具体的に説明すると、反応図式 (1) において、式 (VI) の化合物は、例えば、市場において入手可能な化合物 (II) (2,3-ジメチルピリジン) 及び化合物 (V) (4-クロロ-3-メトキシ-2-メチルピリジン) を出発原料にして合成すること

ができる。

具体的には、化合物 (II) を、酢酸に溶解し、酸化剤として、例えば、過酸化水素を加え、例えば、70～100℃で、5～24時間加熱すれば、化合物 (III) が得られる。

【0014】

次いで、化合物 (III) を、ニトロ化することにより、化合物 (IV) が得られる。ここで用いられるニトロ化剤としては、例えば、濃硝酸や、硝酸と硫酸との混液、硫酸と硝酸塩（硝酸カリウム、硝酸ナトリウム等）、無水硝酸等が挙げられる。

次いで、化合物 (IV) を、濃塩酸に溶解し、封管中、例えば、120～160℃で、5～12時間加熱すれば、化合物 (VI、 R_2 =メチル基) が得られる。また、化合物 (V) を、酢酸に溶解し、前述と同様に過酸化水素で酸化すれば、化合物 (VI、 R_2 =メトキシ基) が得られる。

【0015】

化合物 (VI) は、無水酢酸に溶解し、例えば、70～110℃で、0.5～5時間加熱した後、得られた残渣に塩基を加え、例えば、50～90℃で、1～5時間反応させ、化合物 (VII) が得られる。ここで用いられる塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等が挙げられる。

次いで、化合物 (VII) の酸化反応を行ない、化合物 (VIII) が得られる。ここで用いられる酸化剤としては、例えば、二クロム酸-硫酸や、酸化クロム (VI) -ピリジン錯体、また、ジメチルスルホキシド-オキサリルクロリド、ジメチルスルホキシド-無水トリフルオロ酢酸等が挙げられる。

次いで、化合物 (VIII) を臭化シクロプロピルとマグネシウムから調製したグリニャール試薬と反応させて、化合物 (IX) が得られる。反応は例えば、0～50℃で1～15時間行なえばよい。

【0016】

次いで、化合物 (IX) を前述と同様の酸化反応を行ない、化合物 (X) が得られる。

次いで、化合物 (X) を、塩化（メトキシメチル）トリフェニルホスホニウム

と塩基から調製したウィッティヒ試薬と反応させると、化合物 (XI) が得られる。

ここで用いられる塩基としては、例えば、フェニルリチウム、*n*-ブチルリチウム、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド等が挙げられる。反応は例えば、0～50℃で、例えば、1～5時間行なえばよい。

化合物 (XI) を、酸の存在下、加水分解すると、化合物 (XII) が得られる。ここで用いられる酸としては、例えば、塩酸や、臭化水素酸、硫酸、酢酸等を挙げることができる。反応時間は、例えば、40～80℃で、反応時間は、例えば、2～5時間行なえばよい。

【0017】

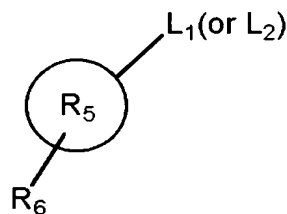
次いで、化合物 (XII) を、触媒としてアミン存在下、マロン酸ジエチルとのクネベナゲル縮合反応を行ない、中間体として不飽和カルボン酸ジエステルが得られる。ここで用いられるアミンとしては、例えば、ピペリジンや、ピリジン、ジエチルアミン等を挙げることができる。反応時間は、例えば、50～100℃で、反応時間は、例えば、2～5時間行なえばよい。この中間体は精製することなく、高沸点溶媒、例えば、ジフェニルエーテルや、ダウサーム (Dowtherm) A (ジフェニルエーテルとビフェニルの混合物) に溶解し、例えば、200～250℃で0.5～2時間加熱を行なえば、化合物 (XIII) が得られる。

次いで、化合物 (XIII) を、トルエン等の溶媒中において、例えば、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド等の触媒存在下、化合物 (3) と反応させることによって、本発明化合物 (XIV) が得られる。

化合物 (3) としては、例えば、以下の式で示される化合物が使用される。

【0018】

【化4】



【0019】

式中、 R_5 は、チオフェン、ピリジニル及びフェニル基から選ばれ、
 R_6 は、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、ホルミル基、カルバモイル基、ウレイド基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基及びカルボキシル基から成る群より選択され、
 L_1 は、例えば、スズ（アルキル基）₃を示し、 L_2 は、例えば、ホウ素（低級アルコキシ基）₂を示す。

【0 0 2 0】

次いで、この化合物（XIV）を常法に従って、加水分解することにより、本発明化合物（XV）が得られる。

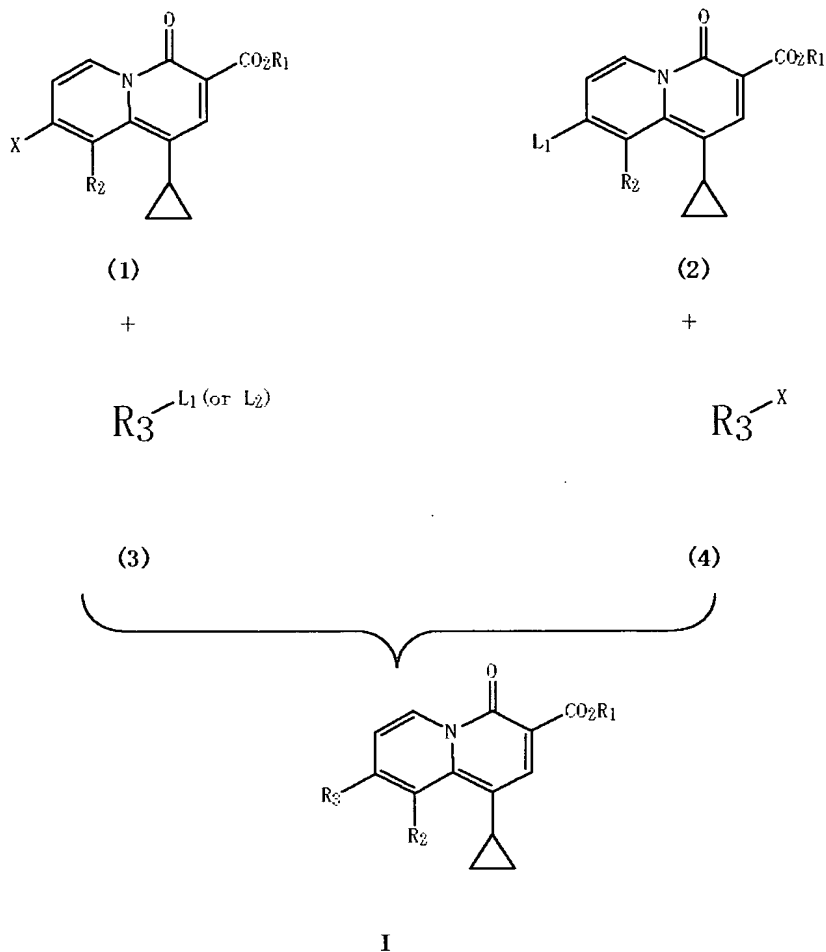
【0 0 2 1】

また、式（I）は、以下で示す反応図式（2）に従っても合成できる。

ここで、反応図式（2）中、 R_1 、 R_2 及び R_3 は上記で定義したものと同一である。

【0022】

【化5】



反応図式 (2)

【0023】

(式中、 $R_1 \sim R_3$ は、上記定義の通りであり、 L_1 は、スズ（アルキル基） $_3$ を示し、 L_2 は、ホウ素（低級アルコキシ基） $_2$ を示し、そして、 X は、ハロゲン原子を示す。)

反応図式 (2) において、例えば、触媒としてパラジウム錯体の存在下において、一般式 (1) で示される化合物と、一般式 (3) で示される有機スズ化合物とをカップリング反応させるか、或いは、一般式 (4) で示される化合物と、一般式 (2) で示される有機スズ化合物とをカップリング反応に付すことによって得

ることができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼンや、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテル及びジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミド及びN,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、また、これらの溶媒を一種又は二種類以上混合して使用してもよい。

【0024】

この反応で用いられるパラジウム錯体触媒としては、例えば、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{P}(\text{O}-\text{toryl})_3)_2$ 、 $\text{PdCl}_2+2\text{P}(\text{OEt})_3$ 及び $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ （但し、Phはフェニル基、Etはエチル基を示す）などが挙げられる。

一般式(3)の有機スズ化合物の使用量は、一般式(1)に対して、等モル以上、好ましくは、1.0～2.0倍モルである。

このカップリング反応は、通常、不活性気体（例えば、アルゴンや、窒素等）雰囲気下、50～170℃で、1分～24時間実施すればよい。

別法として、塩基の存在下又は不存在下で、前述と同様のパラジウム錯体触媒を用いて、一般式(1)の化合物と、一般式(3)の有機ホウ素化合物とをカップリング反応に付すことによっても得ることができる。

【0025】

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、水や；メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類；ベンゼンや、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；塩化メチレンや、クロロホルム、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ジオキサンや、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテル、ジメチルセロソルブなどのエーテル類；酢酸エチルや、酢酸ブチルなどのエステル類；アセトンや、メチルエチルケトンなどのケトン類；アセトニトリルなどのニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミドや、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが

挙げられ、また、これらの溶媒を一種又は二種類以上混合して使用してもよい。
この反応で用いられる塩基としては、例えば、炭酸水素ナトリウムや、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミンなどが挙げられる。

【0026】

一般式 (3) の有機ホウ素化合物の使用量は、一般式 (1) に対し、等モル以上、好ましいは、1.0~1.5倍モルである。

このカップリング反応は、通常、不活性気体（例えば、アルゴンや、窒素）雰囲気下、50~170℃で、1分~24時間実施すればよい。

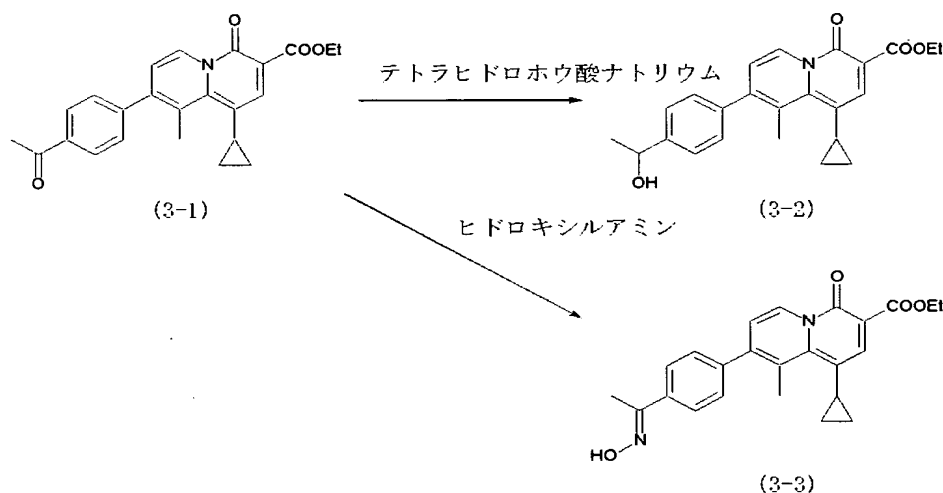
【0027】

このようにして得られた一般式 (I) の化合物は、種々の反応により、前述のR₆をその範囲内で種々変換させることができる。なお、R₆をその範囲内で種々変換させたのち、カップリング反応を行なってもよい。

例えば、以下の反応図式 (3) に示すように、化合物 (3-1) は、テトラヒドロホウ酸ナトリウムなどにより還元して、化合物 (3-2) へと変換することができる。

【0028】

【化6】



反応図式 (3)

【0029】

ここで用いられる還元剤としては、例えば、テトラヒドロホウ酸ナトリウム、テトラヒドロホウ酸カリウム、水素化リチウムアルミニウム等が挙げられる。溶

媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、水；メタノール、エタノール及びプロパノールなどのアルコール類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテル及びジメチルセロソルブ等のエーテル類などが挙げられ、また、これらの溶媒を一種または二種類以上混合して使用してもよい。反応温度は、 $-50\sim 70^{\circ}\text{C}$ で、反応時間は、例えば、1～60時間行えばよい。

【0030】

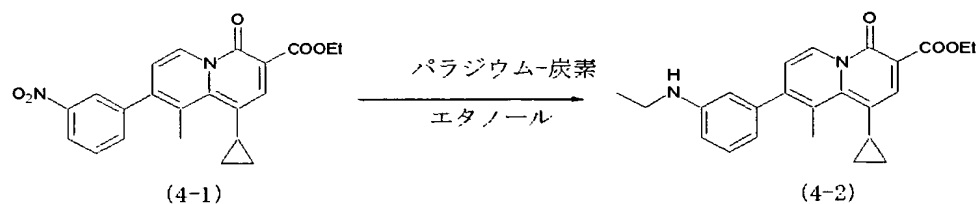
また、化合物(3-1)は、例えば、ヒドロキシルアミンなどと反応して、化合物(3-3)へと変換することができる。ここで用いられる試薬としては、例えば、ヒドロキシルアミン、0-メチルヒドロキシルアミン、0-エチルヒドロキシルアミン等が挙げられる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、メタノール、エタノールおよびプロパノールなどのアルコール類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類などが挙げられ、また、これらの溶媒を一種または二種類以上混合して使用してもよい。反応温度は、 $50\sim 160^{\circ}\text{C}$ で、反応時間は、1～20時間行えばよい。

【0031】

また、以下の反応図式(4)に示すように、化合物(4-1)は、例えば、エタノール溶媒中で、水素雰囲気下、例えば、パラジウム炭素を用いて還元することにより化合物(4-2)へと変換することができる。

【0032】

【化7】



反応図式(4)

【0033】

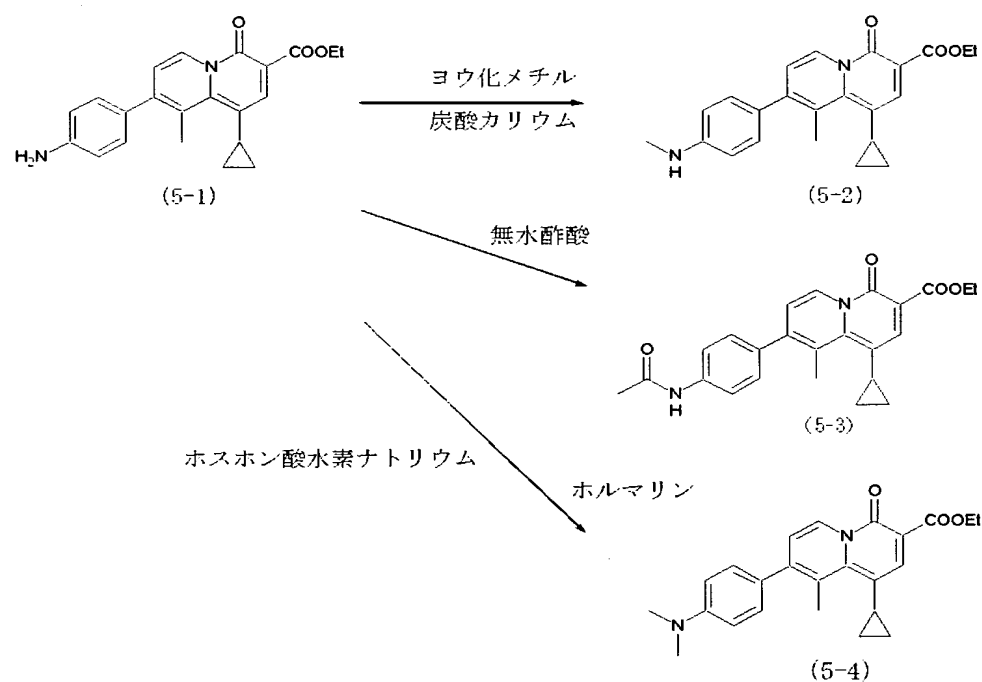
この反応で用いられる触媒としては、例えば、パラジウム炭素やパラジウム錯体またはラネーニッケル等が挙げられる。水素圧は常圧でも良いが、加圧しても良い。反応温度は、 $-5\sim 70^{\circ}\text{C}$ で、反応時間は、例えば、1～50時間行えばよく、また、この反応で使用される溶媒としては、メタノール、エタノールおよびプロパノールなどのアルコール類が挙げられる。

【0034】

また、以下の反応図式(5)に示すように、化合物(5-1)は、塩基の存在下または不存在下で、例えば、ヨウ化メチルなどと反応して化合物(5-2)へと変換することができる。

【0035】

【化8】



反応図式(5)

【0036】

塩基としては、例えば、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、アンモニア、トリエチルアミン、ピリジン等を挙げることができる。

ここで用いられる試薬としては、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、2-(2-ブロモエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン等のハロゲン化アルキル類；メタンスルホン酸メチル、メタンスルホン酸エチル等のスルホン酸エステル類；ジメチル硫酸、

ジエチル硫酸等の硫酸エステル類が挙げられ、溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；アセトンおよびメチルエチルケトンなどのケトン類；アセトニトリルなどのニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミドおよびN,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、また、これらの溶媒を一種または二種類以上混合して使用してもよい。反応温度は、30～180℃で、反応時間は、1～60時間行えばよい。また、反応性を向上させるため、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムなどを適量用いることができる。

【 0 0 3 7 】

また、化合物 (5-1) は、塩基の存在下または不存在下で、例えば、無水酢酸等と反応して化合物 (5-3) へと変換することができる。ここで用いられる試薬としては、無水酢酸、無水プロピオン酸等の酸無水物類；アセチルクロリド、プロピオン酸クロリド等の酸ハロゲン化物類等が挙げられ、溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンおよびキシレン等の芳香族炭化水素類；ピリジンなどの芳香族アミン類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類などが挙げられ、また、これらの溶媒を一種または二種類以上混合して使用してもよい。反応温度は、30～100℃で、反応時間は、1～20時間行えばよい。

【 0 0 3 8 】

また、化合物 (5-1) は、例えば、還元剤の存在下で、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、プロピオンアルデヒドなどのアルデヒド類；アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類などと反応して化合物 (5-4) へと変換することができる。ここで用いられる還元剤としては、ホスホン酸水素ナトリウム、ホスホン酸水素カリウム、テトラヒドロホウ酸ナトリウム、テトラヒドロホウ酸カリウム、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウムなどが挙げられ、溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、水；ジオキサン

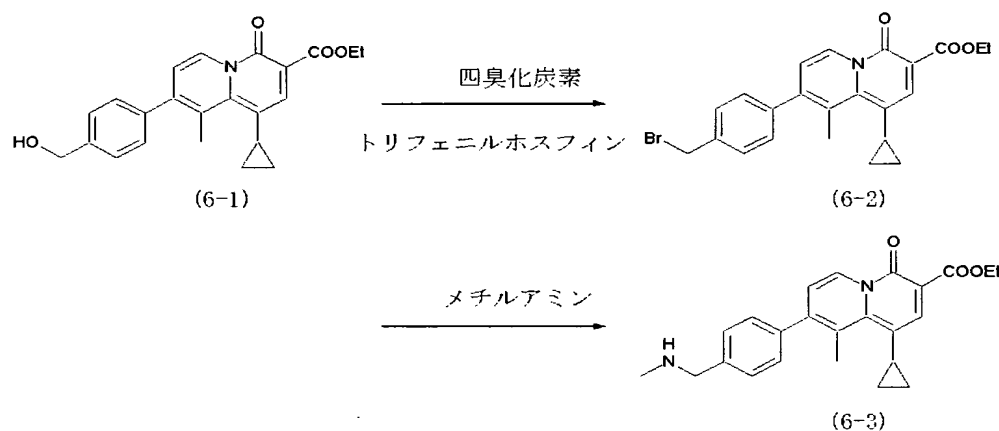
、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類などが挙げられ、また、これらの溶媒を一種または二種類以上混合して使用してもよい。反応温度は、30～180℃で、反応時間は、1～50時間行えばよい。

【0039】

また、以下の反応図式(6)に示すように、化合物(6-1)は、ハロゲン化などにより、脱離基を持つ化合物(6-2)へと変換することができる。

【0040】

【化9】



反応図式(6)

【0041】

脱離基としては塩素、臭素およびヨウ素などのハロゲン類；メタンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基などのスルホン酸エステル類などが挙げられる。ここでハロゲン化剤としては、臭素、臭化水素、塩化チオニル、三臭化りん、四臭化炭素-トリフェニルホスフィンなどが挙げられ、スルホン酸エステル化剤としては、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリドなどが挙げられる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、水；ベンゼン、トルエンおよびキシレン等の芳香族炭化水素類；ピリジンなどの芳香族アミン類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類な

どが挙げられ、また、これらの溶媒を一種または二種類以上混合して使用してもよい。反応温度は、 $-10\sim 120^{\circ}\text{C}$ で、反応時間は、1～30時間行えばよい。

【0042】

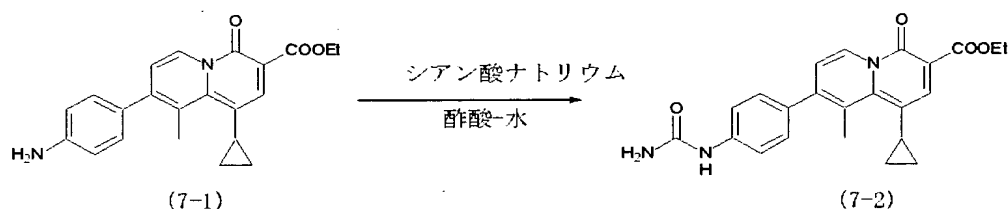
さらに、化合物(6-2)は、塩基(例えば、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、アンモニア、トリエチルアミン等を挙げることができる。)の存在下または不存在下で、例えば、メチルアミンと反応して化合物(6-3)へと変換することができる。ここで用いられる試薬としては、アンモニア、メチルアミン、エチルアミン、シクロプロピルアミンなどのアミン類；メタノール、エタノール、シクロプロパノールなどのアルコール類；メタンチオール、エタンチオール、シクロプロパンチオールなどのチオール類などが挙げられ、溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンおよびキシレン等の芳香族炭化水素類；ピリジンなどの芳香族アミン類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトンおよびメチルエチルケトンなどのケトン類；アセトニトリルなどのニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミドおよびN,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、また、これらの溶媒を一種または二種類以上混合して使用してもよい。反応温度は、 $-5\sim 180^{\circ}\text{C}$ で、反応時間は、1～30時間行えばよい。

【0043】

また、反応図式(7)に示すように、化合物(7-1)は、例えば、シアン酸ナトリウムなどと反応して化合物(7-2)へと変換することができる。

【0044】

【化10】



反応図式(7)

【0045】

ここで用いられる試薬としては、シアン酸、シアン酸ナトリウム、シアン酸カリウムなどが挙げられ、溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、水；塩酸、臭化水素酸などの鉱酸類；酢酸、プロピオン酸などの有機酸類などが挙げられ、また、これらの溶媒を一種または二種類以上混合して使用してもよい。反応温度は、0～100℃で、反応時間は、1～30時間行えばよい。

【0046】

【実施例】

以下、本発明について、実施例により更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例になんら限定されるものではない。

実施例1

8-クロロ-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル92.7mgをトルエン1mlに懸濁し、これにエタノール0.5ml、2M炭酸ナトリウム水溶液0.5ml、3-アミノフェニルボロン酸塩酸塩50mg及びビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロリド10mgを加えた後、アルゴン雰囲気下で、3時間加熱還流した。反応液に酢酸エチルを加え、有機層を分取し、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液；クロロホルム：酢酸エチル＝4：1）で精製して、8-(3-アミノフェニル)-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル50.6mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.77-0.78(2H, m), 1.01-1.03(2H, m), 1.43(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.35(1H, m), 2.82(3H, s), 3.88(2H, brs), 4.43(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.67-7.29(5H, m), 8.40(1H, s), 9.44(1H, d, $J=7.1\text{Hz}$)

【0047】

実施例1と同様の方法により以下の化合物を合成した。

実施例2

8-(4-アミノフェニル)-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.74-0.78(2H, m), 1.00-1.04(2H, m), 1.43(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.32-2.39(1H, m), 2.85(3H, s), 3.92(2H, brs), 4.43(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 6.77-6.80(2H, m), 7.12(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.22-7.26(2H, m), 8.38(1H, s), 9.43(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$)

【 0 0 4 8 】

実施例3

8-(4-アセチルフェニル)-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.78-1.07(4H, m), 1.44(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.33-2.40(1H, m), 2.68(3H, s), 2.82(3H, s), 4.44(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.06(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.51(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.10(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.44(1H, s), 9.48(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$)

【 0 0 4 9 】

実施例4

8-(3-アセチルフェニル)-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.79-1.07(4H, m), 1.44(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.33-2.40(1H, m), 2.67(3H, s), 2.81(3H, s), 4.44(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 7.07-8.06(5H, m), 8.43(1H, s), 9.49(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$)

【 0 0 5 0 】

実施例5

1-シクロプロピル-8-(4-ホルミルフェニル)-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.79-0.83(2H, m), 1.03-1.08(2H, m), 1.44(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.33-2.40(1H, m), 2.82(3H, s), 4.44(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 7.06(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.58(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.04(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.45(1H, s), 9.49(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 10.12(1H, s)

【 0 0 5 1 】

実施例6

1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-8-p-トリル-4H-キノリジン-3-カルボン酸
エチル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.76-1.05(4H, m), 1.44(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.33-2.39(1H, m), 2.45(3H, s), 2.83(3H, s), 4.43(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.10(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.26-7.33(4H, m), 8.41(1H, s), 9.46(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$)

【 0 0 5 2 】

実施例7

1-シクロプロピル-8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-9-メチル-4-オキソ-4H-キノ
リジン-3-カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.77-0.79(2H, m), 1.02-1.05(2H, m), 1.44(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.36(1H, m), 2.85(3H, s), 4.02(3H, s), 4.44(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.90(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.06(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.63-7.68(1H, m), 8.25(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.43(1H, s), 9.46(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$)

【 0 0 5 3 】

実施例8

1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-8-(ピリジン-3-イル)-4H-キノリジン-3-
カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.78-0.83(2H, m), 1.04-1.09(2H, m), 1.44(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.36(1H, m), 2.85(3H, s), 4.43(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.07(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.48-7.51(1H, m), 7.77-7.80(1H, m), 8.44(1H, s), 8.69-8.74(2H, m), 9.47(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$)

【 0 0 5 4 】

実施例9

1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-8-o-トリル-4H-キノリジン-3-カルボン酸
エチル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.73-0.80(2H, m), 0.98-1.06(2H, m), 1.44(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.14(3H, s), 2.34-2.38(1H, m), 2.69(3H, s), 4.44(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.99(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.13(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.29-7.37(3H, m), 8.42(1H, s), 9.48(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$)

【 0 0 5 5 】

実施例10

1-シクロプロピル-8-(2-ホルミルフェニル)-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.79-0.82(2H, m), 0.99-1.04(2H, m), 1.44(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.31-2.35(1H, m), 2.68(3H, s), 4.44(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.00(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.34(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.63-7.78(2H, m), 8.07(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 8.45(1H, s), 9.49(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 9.93(1H, s)

【 0 0 5 6 】

実施例11

8-(4-シアノフェニル)-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.78-0.82(2H, m), 1.03-1.08(2H, m), 1.44(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.34-2.37(1H, m), 2.80(3H, s), 4.44(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.01(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.52(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.82(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.45(1H, s), 9.48(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$)

【 0 0 5 7 】

実施例12

8-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,5-ジメチルフェニル)-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.77-0.81(2H, m), 1.01-1.06(2H, m), 1.35(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.74-1.81(1H, m), 2.36(9H, s), 2.82(3H, s), 2.88(3H, s), 2.96(3H, s), 4.43(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.01-7.08(3H, m), 8.02(1H, s), 8.40(1H, s), 9.458(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$)

【 0 0 5 8 】

実施例13

1-シクロプロピル-9-メチル-8-(3-ニトロフェニル)-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.80-1.13(4H, m), 1.44(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.34-2.41(1H, m

), 2.84(3H, s), 4.44(2H, q, J=7.1Hz), 7.06(1H, d, J=7.6Hz), 7.70-7.78(2H, m), 8.29-8.45(2H, m), 8.65(1H, s), 9.48(1H, d, J=7.6Hz)

【 0 0 5 9 】

実施例14

1-シクロプロピル-9-メチル-8-(3-ニトロフェニル)-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル (実施例13) 39mgをエタノール2mlに溶解し、5%パラジウム炭素5mgを加え、水素雰囲気下、室温で14時間攪拌した。触媒を濾別した後、濾液に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液；クロロホルム：メタノール=100：1) にて精製して、1-シクロプロピル-8-(3-エチルアミノフェニル)-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル22mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.76-1.45(10H, m), 2.28-2.41(1H, m), 2.84(3H, s), 3.21(2H, q, J=7.1Hz), 4.43(2H, q, J=7.1Hz), 6.55-7.30(5H, m), 8.40(1H, s), 9.45-9.47(1H, m)

【 0 0 6 0 】

実施例15

8-(4-アセチルフェニル)-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル(実施例3) 50mgをエタノール1mlに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム9mgを加え、室温で14時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液；クロロホルム：メタノール=100：3) にて精製して、1-シクロプロピル-8-[4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル35mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.76-1.06(4H, m), 1.44(3H, t, J=7.1Hz), 1.57(3H, d, J=6.6Hz), 2.33-2.40(1H, m), 2.83(3H, s), 4.23(2H, q, J=7.1Hz), 5.01(1H, q, J=6.6Hz), 7.06(1H, d, J=7.6Hz), 7.36(2H, d, J=8.3Hz), 7.53(2H, d, J=8.3Hz), 8.41(1H, s), 9.41(1H, d, J=7.6Hz)

【 0 0 6 1 】

実施例15と同様の方法により以下の化合物を合成した。

実施例16

1-シクロプロピル-8-[3- (1-ヒドロキシエチル) フェニル] -9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.76-1.06(4H, m), 1.43(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.56(3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.32-2.38(1H, m), 2.82(3H, s), 4.42(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 5.01(1H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 7.07(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.26-7.48(4H, m), 8.39(1H, s), 9.43(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$)

【 0 0 6 2 】

実施例17

8-(4-アセチルフェニル)-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル(実施例3)50mgをエタノール2mlに溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩13mgを加え、6時間加熱還流した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール=50:1)にて精製して、1-シクロプロピル-8-[4- (1-ヒドロキシイミノエチル) フェニル] -9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル47mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.77-1.07(4H, m), 1.44(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.29-2.39(4H, m), 2.84(3H, s), 4.45(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 7.10(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.41-7.43(2H, m), 7.77-7.80(2H, m), 8.43(1H, s), 9.51(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$)

【 0 0 6 3 】

実施例17と同様の方法により以下の化合物を合成した。

実施例18

1-シクロプロピル-8-[3- (1-ヒドロキシイミノエチル) フェニル] -9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.77-1.06(4H, m), 1.44(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.28-2.39(4H, m), 2.82(3H, s), 4.44(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.10(1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 7.37-7.71(4H

, m), 8.42(1H, s), 9.49(1H, d, J=7.1Hz)

【 0 0 6 4 】

実施例19

1-シクロプロピル-8-[4-(1-メトキシミノエチル)フェニル]-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.77-1.07(4H, m), 1.44(3H, t, J=7.1Hz), 2.29(3H, s), 2.33-2.40(1H, m), 2.83(3H, s), 4.04(3H, s), 4.43(2H, q, J=7.1Hz), 7.10(1H, d, J=7.6Hz), 7.42(2H, d, J=8.3Hz), 7.80(2H, d, J=8.3Hz), 8.41(1H, s), 9.46(1H, d, J=7.6Hz)

【 0 0 6 5 】

実施例20

8-(4-アミノフェニル)-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル (実施例2) 50mgをDMF2mlに溶解し、ヨウ化メチル20mg、炭酸カリウム29mgを加え、70℃で17時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液; クロロホルム: 酢酸エチル=9:1) にて精製して、1-シクロプロピル-9-メチル-8-(4-メチルアミノフェニル)-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル16mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.74-0.78(2H, m), 1.00-1.04(2H, m), 1.43(3H, t, J=7.1Hz), 2.31-2.40(1H, m), 2.86(3H, s), 2.92(3H, s), 4.43(2H, q, J=7.1Hz), 6.69-6.73(2H, m), 7.14(1H, d, J=7.1Hz), 7.26-7.29(2H, m), 8.37(1H, s), 9.43(1H, d, J=7.1Hz)

【 0 0 6 6 】

実施例20と同様の方法により以下の化合物を合成した。

実施例21

1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-8-{4-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エチルアミノ]フェニル}-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.75-0.78(2H, m), 1.00-1.03(2H, m), 1.43(3H, t, J=7.3Hz), 1.53-1.88(6H, m), 2.32-2.39(1H, m), 2.86(3H, s), 3.36-4.01(6H, m), 4.

42(2H, q, J=7.3Hz), 4.63-4.65(1H, m), 6.73-6.75(2H, m), 7.14(1H, d, J=7.3Hz), 7.25-7.29(2H, m), 8.38(1H, s), 9.43(1H, d, J=7.3Hz)

【 0 0 6 7 】

実施例22

8-(4-アミノフェニル)-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル（実施例2）50mgをピリジン2mlに溶解し、無水酢酸17mgを加え、室温で16時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液；クロロホルム：酢酸エチル=4：1）にて精製して、8-(4-アセチルアミノフェニル)-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル55mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.74-0.78(2H, m), 1.01-1.06(2H, m), 1.41(3H, t, J=7.1Hz), 2.24(3H, s), 2.30-2.39(1H, m), 2.83(3H, s), 4.40(2H, q, J=7.1Hz), 7.09(1H, d, J=7.1Hz), 7.33(2H, d, J=8.6Hz), 7.78(2H, d, J=8.6Hz), 8.40(1H, s), 9.42(1H, d, J=7.1Hz)

【 0 0 6 8 】

実施例23

8-(4-アミノフェニル)-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル（実施例2）100mgをTHF1.5mlに溶解し、2Nホスホン酸水素ナトリウム1.5ml、36%ホルマリン1.5mlを加え、60℃で17時間攪拌した。反応液をクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液；クロロホルム：酢酸エチル=9：1）にて精製して、1-シクロプロピル-8-(4-ジメチルアミノフェニル)-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル69mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.66-0.70(2H, m), 0.92-0.97(2H, m), 1.36(3H, t, J=7.1Hz), 2.25-2.31(1H, m), 2.79(3H, s), 2.97(6H, s), 4.35(2H, q, J=7.1Hz), 6.72(2H, d, J=8.8Hz), 7.07(1H, d, J=7.6Hz), 7.25(2H, d, J=8.8Hz), 8.29(1H, s), 9.36(1H, d, J=7.6Hz)

【0069】

実施例24

8-クロロ-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル350mgをトルエン3.5mlに溶解し、エタノール1.8ml、2M炭酸ナトリウム水溶液1.8ml、4-アミノメチルフェニルボロン酸塩酸塩235mg及びビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロリド40mgを加え、アルゴン雰囲気下で6時間加熱還流した。反応液に1N塩酸を加え酸性化し、水層を酢酸エチルにて洗浄後分取し、減圧下濃縮した。得られた残渣にメタノール2ml、1N水酸化ナトリウム1mlを加え、50℃で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を水10mlに溶かし、1N塩酸にて中和した。析出した結晶を濾取して、8-(4-アミノメチルフェニル)-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸241mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOD) δ : 1.14-1.16(2H, m), 1.50-1.52(2H, m), 2.79(1H, m), 3.24(3H, s), 4.66(2H, s), 7.46(1H, bs), 7.74(2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.87(2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 8.01(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 8.84(1H, s), 9.56(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$)

FAB-MS m/z : 349 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0070】

実施例25

8-クロロ-1-シクロプロピル-9-メトキシ-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル100mgをトルエン1mlに溶解し、エタノール0.5ml、2M炭酸ナトリウム水溶液0.25ml、2-(N,N-ジメチルアミノメチル)フェニルボロン酸61mg及びビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロリド10mgを加え、アルゴン雰囲気下で38時間加熱還流した。反応液に酢酸エチルを加え、有機層を分取し、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液；クロロホルム：アセトン＝4：1）にて精製して、1-シクロプロピル-8-(2-ジメチルアミノメチルフェニル)-9-メトキシ-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸59mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.70-0.90(2H, m), 0.99-1.01(2H, m), 2.10(6H, s), 2.56-2.64(1H, m), 3.40(2H, bs), 3.43(3H, s), 7.35-7.63(5H, m), 8.44(1H, s),

9.27(1H, d, J=7.3Hz)

FAB-MS m/z : 393(M+H)⁺

【0071】

実施例26

8-(3-アミノフェニル)-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル51mgにメタノール2ml、1N水酸化ナトリウム0.5mlを加え、50℃で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、水10mlに溶解し、1N塩酸で中和した。析出した結晶を濾取して、8-(3-アミノフェニル)-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸36mgを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.82-0.86(2H, m), 1.07-1.11(2H, m), 2.40(1H, m), 2.90(3H, s), 3.86(2H, brs), 6.66-7.32(5H, m), 8.58(1H, s), 9.37(1H, d, J=7.3Hz), 14.10(1H, brs)

FAB-MS m/z : 335(M+H)⁺

【0072】

実施例26と同様の方法により以下の化合物を合成した。

実施例27

8-(4-アミノフェニル)-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.80-0.84(2H, m), 1.06-1.12(2H, m), 2.37-2.44(1H, m), 2.91(3H, s), 3.97(2H, brs), 6.79-6.82(2H, m), 7.23-7.31(3H, m), 8.54(1H, s), 9.34(1H, d, J=7.4Hz)

FAB-MS m/z : 335(M+H)⁺

【0073】

実施例28

8-(4-アセチルフェニル)-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.85-0.89(2H, m), 1.09-1.14(2H, m), 2.39-2.45(1H, m), 2.69(3H, s), 2.89(3H, s), 7.25(1H, d, J=7.3Hz), 7.52(2H, dd, J=6.6, 2.2Hz), 8.13(2H, dd, J=6.6, 2.2Hz), 8.62(1H, s), 9.40(1H, d, J=7.3Hz), 14.02

(1H, brs)

FAB-MS m/z : 362 (M+H)⁺

【 0 0 7 4 】

実施例29

8-(3-アセチルフェニル)-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.85-0.90(2H, m), 1.09-1.14(2H, m), 2.40-2.45(1H, m), 2.69(3H, s), 2.88(3H, s), 7.28-8.09(5H, m), 8.62(1H, s), 9.41(1H, d, J=7.3Hz), 14.03(1H, brs)

FAB-MS m/z : 362 (M+H)⁺

【 0 0 7 5 】

実施例30

1-シクロプロピル-8-(4-ホルミルフェニル)-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.83-0.87(2H, m), 1.08-1.12(2H, m), 2.37-2.43(1H, m), 2.87(3H, s), 7.23(1H, d, J=7.3Hz), 7.56-7.59(2H, m), 8.03-8.06(2H, m), 8.60(1H, d, J=0.7Hz), 9.38(1H, d, J=0.7, 7.3Hz), 10.11(1H, s)

FAB-MS m/z : 348 (M+H)⁺

【 0 0 7 6 】

実施例31

1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-8-p-トリル-4H-キノリジン-3-カルボン酸

¹H-NMR(CF₃COOD) δ : 1.18-1.22(2H, m), 1.54-1.59(2H, m), 2.66(3H, s), 2.82-2.89(1H, m), 3.34(3H, s), 7.59-7.64(4H, m), 8.14(1H, d, J=7.3Hz), 8.84(1H, s), 9.58(1H, d, J=7.3Hz)

FAB-MS m/z : 334 (M+H)⁺

【 0 0 7 7 】

実施例32

1-シクロプロピル-8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta : 0.82-0.86(2\text{H}, \text{m}), 1.11-1.16(2\text{H}, \text{m}), 2.51-2.53(1\text{H}, \text{m}), 2.95(3\text{H}, \text{s}), 4.01(3\text{H}, \text{s}), 6.90(1\text{H}, \text{dd}, J=0.73, 8.8\text{Hz}), 7.49(1\text{H}, \text{d}, J=7.3\text{Hz}), 7.88(1\text{H}, \text{dd}, J=0.73, 8.8\text{Hz}), 8.34(1\text{H}, \text{t}, J=0.73\text{Hz}), 8.44(1\text{H}, \text{s}), 9.42(1\text{H}, \text{d}, J=7.3\text{Hz})$

FAB-MS $m/z : 351(\text{M}+\text{H})^+$

【 0 0 7 8 】

実施例33

1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-8-(ピリジン-3-イル)-4H-キノリジン-3-カルボン酸
 $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta : 0.85-0.89(2\text{H}, \text{m}), 1.10-1.15(2\text{H}, \text{m}), 2.40-2.44(1\text{H}, \text{m}), 2.91(3\text{H}, \text{s}), 7.26(1\text{H}, \text{d}, J=7.5\text{Hz}), 7.51(1\text{H}, \text{dd}, J=4.9, 7.8\text{Hz}), 7.78(1\text{H}, \text{m}), 8.60(1\text{H}, \text{s}), 8.71(1\text{H}, \text{d}, J=2.2\text{Hz}), 8.76(1\text{H}, \text{dd}, J=1.5, 4.9\text{Hz}), 9.40(1\text{H}, \text{d}, J=7.5\text{Hz}), 13.97(1\text{H}, \text{brs})$

FAB-MS $m/z : 321(\text{M}+\text{H})^+$

【 0 0 7 9 】

実施例34

1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-8-o-トリル-4H-キノリジン-3-カルボン酸
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 0.84-0.86(2\text{H}, \text{m}), 1.07-1.09(2\text{H}, \text{m}), 2.38-2.45(1\text{H}, \text{m}), 2.76(3\text{H}, \text{s}), 7.13(1\text{H}, \text{d}, J=7.4\text{Hz}), 7.18(1\text{H}, \text{d}, J=7.3\text{Hz}), 7.32-7.40(3\text{H}, \text{m}), 8.61(1\text{H}, \text{s}), 9.40(1\text{H}, \text{d}, J=7.4\text{Hz})$

FAB-MS $m/z : 334(\text{M}+\text{H})^+$

【 0 0 8 0 】

実施例35

1-シクロプロピル-8-(2-ホルミルフェニル)-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 0.85-0.88(2\text{H}, \text{m}), 1.05-1.09(2\text{H}, \text{m}), 2.35-2.42(1\text{H}, \text{m}), 2.73(3\text{H}, \text{s}), 7.17(1\text{H}, \text{d}, J=7.4\text{Hz}), 7.34(1\text{H}, \text{d}, J=7.6\text{Hz}), 7.69-7.73(1\text{H}, \text{m}), 7.77-7.81(1\text{H}, \text{m}), 8.07(1\text{H}, \text{d}, J=7.6\text{Hz}), 8.62(1\text{H}, \text{s}), 9.40(1\text{H}, \text{d}, J=7.4\text{Hz}), 9.99(1\text{H}, \text{s})$

FAB-MS $m/z : 348(\text{M}+\text{H})^+$

【 0 0 8 1 】

実施例36

8-(4-シアノフェニル)-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.86-0.87(2H, m), 1.11-1.13(2H, m), 2.39-2.43(1H, m), 2.87(3H, s), 7.20(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.54(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.86(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.64(1H, s), 9.40(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$)

FAB-MS m/z : 345(M+H)⁺

【 0 0 8 2 】

実施例37

1-シクロプロピル-8-(3-エチルアミノフェニル)-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.83-1.32(7H, m), 2.37-2.45(1H, m), 2.90(3H, s), 3.21(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.54-6.72(3H, m), 7.29-7.33(2H, m), 8.57(1H, s), 9.37(1H, d, $J=7.1\text{Hz}$)

FAB-MS m/z : 363(M+H)⁺

【 0 0 8 3 】

実施例38

1-シクロプロピル-8-[4-(1-ヒドロキシイミノエチル)フェニル]-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.84-0.88(2H, m), 1.08-1.13(2H, m), 2.35(3H, s), 2.37-2.42(1H, m), 2.90(3H, s), 7.28(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.43(2H, dd, $J=1.7, 6.6\text{Hz}$), 7.82(2H, dd, $J=1.7, 6.6\text{Hz}$), 8.61(1H, s), 9.39(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 14.06(1H, brs)

FAB-MS m/z : 377(M+H)⁺

【 0 0 8 4 】

実施例39

1-シクロプロピル-8-[3-(1-ヒドロキシイミノエチル)フェニル]-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.85-0.89(2H, m), 1.08-1.13(2H, m), 2.34(3H, s), 2.36-2.42(1H, m), 2.90(3H, s), 7.26-7.45(5H, m), 8.61(1H, s), 9.40(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 14.07(1H, brs)

FAB-MS m/z : 377(M+H)⁺

【 0 0 8 5 】

実施例40

1-シクロプロピル-8-[4-(1-メトキシイミノエチル)フェニル]-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸

$^1\text{H-NMR}(\text{CF}_3\text{COOD}) \delta$: 1.08-1.48(4H, m), 2.68-2.75(1H, m), 3.01(3H, s), 3.17(3H, s), 4.48(3H, s), 7.85(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.93(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 8.10(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.80(1H, s), 9.52(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$)

FAB-MS m/z : 391(M+H)⁺

【 0 0 8 6 】

実施例41

1-シクロプロピル-9-メチル-8-(4-メチルアミノフェニル)-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.80-0.84(2H, m), 1.06-1.11(2H, m), 2.38-2.44(1H, m), 2.93(6H, s), 6.73(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.29-7.33(3H, m), 8.54(1H, s), 9.34(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$)

FAB-MS m/z : 349(M+H)⁺

【 0 0 8 7 】

実施例42

8-(4-アセチルアミノフェニル)-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.84-0.88(2H, m), 1.11-1.16(2H, m), 2.21(3H, s), 2.43-2.49(1H, m), 2.94(3H, s), 7.38-7.44(3H, m), 7.77(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.51(1H, s), 9.38(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$)

【 0 0 8 8 】

実施例43

1-シクロプロピル-8- (4-ジメチルアミノフェニル) -9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.80-0.84(2H, m), 1.06-1.11(2H, m), 2.38-2.45(1H, m), 2.94(3H, s), 3.07(6H, s), 6.82(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.32-7.36(3H, m), 8.53(1H, s), 9.33(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$)

FAB-MS m/z : 363($\text{M}+\text{H}$)⁺

【0089】

実施例44

1-シクロプロピル-8-[4- (1-ヒドロキシエチル) フェニル] -9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.84-0.88(2H, m), 1.08-1.13(2H, m), 1.58(3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.38-2.45(1H, m), 2.90(3H, s), 5.00-5.05(1H, m), 7.28(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.40(2H, dd, $J=1.9, 6.3\text{Hz}$), 7.56(2H, dd, $J=1.9, 6.3\text{Hz}$), 8.60(1H, s), 9.38(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 14.08(1H, brs)

FAB-MS m/z : 364($\text{M}+\text{H}$)⁺

【0090】

実施例45

1-シクロプロピル-8-[3- (1-ヒドロキシエチル) フェニル] -9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.84-1.13(4H, m), 1.53-1.58(3H, m), 2.40-2.47(1H, m), 2.90(3H, s), 5.00-5.05(1H, m), 7.22-7.53(5H, m), 8.60(1H, s), 9.39(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 14.08(1H, brs)

FAB-MS m/z : 364($\text{M}+\text{H}$)⁺

【0091】

実施例46

1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-8- {4-[2- (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) エチルアミノ]フェニル} -4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル (実施例21) 12mgをエタノール1mlに溶解し、水1ml、ピリジニウム p-トルエンスルホナート10mgを加え、50℃で9時間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液

にあけ、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液；クロロホルム：メタノール=19：1）にて精製した。得られた結晶にエタノール 1ml、1N 水酸化ナトリウム 1ml を加え、50℃で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、水 5ml に溶かし、1N 塩酸で中和し、析出した結晶を濾取して、1-シクロプロピル-8-[4-(2-ヒドロキシエチルアミノ)フェニル]-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 1mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.81-0.85(2H, m), 1.10-1.15(2H, m), 2.42-2.48(1H, m), 2.96(3H, s), 3.33-3.36(2H, m), 3.82-3.85(2H, m), 6.79(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.31-7.43(3H, m), 8.46(1H, s), 9.34(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$)

FAB-MS m/z : 379(M+H)⁺

【0092】

実施例47

8-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,5-ジメチルフェニル)-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル（実施例12）14mg を THF 1ml に溶解し、3N 塩酸 1ml を加え、50℃で3時間攪拌した。反応液に3N 水酸化ナトリウム 2ml を加え、50℃で14時間攪拌した後、1N 塩酸で中和した。析出した結晶を濾取して、8-(4-アミノ-3,5-ジメチルフェニル)-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 4mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.82-0.86(2H, m), 1.07-1.12(2H, m), 2.27(6H, s), 2.37-2.43(1H, m), 2.92(3H, s), 7.03(2H, s), 7.31(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 8.54(1H, s), 9.34(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$)

FAB-MS m/z : 362(M+H)⁺

【0093】

実施例1と同様の方法により以下の化合物を合成した。

実施例48

1-シクロプロピル-8-(5-ホルミルチオフェン-2-イル)-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.76-0.82(2H, m), 1.02-1.09(2H, m), 1.53(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$)

), 2.32-2.39(1H, m), 2.98(3H, s), 4.44(2H, q, J=7.1Hz), 7.13(1H, d, J=7.3Hz), 7.37(1H, d, J=3.7Hz), 7.84(1H, d, J=3.7Hz), 8.44(1H, s), 9.40(1H, d, J=7.3Hz), 9.99(1H, s)

【 0 0 9 4 】

実施例49

8-(3-アミノ-4-メチルフェニル)-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.75-0.79(2H, m), 0.99-1.04(2H, m), 1.43(3H, t, J=7.1Hz), 2.24(3H, s), 2.32-2.38(1H, m), 2.83(3H, s), 3.84(2H, brs), 4.42(2H, q, J=7.1Hz), 6.69-6.71(2H, m), 7.08-7.17(2H, m), 8.39(1H, s), 9.43(1H, d, J=7.6Hz)

【 0 0 9 5 】

実施例50

8-[4-(2-アミノ-2-カルボキシエチル)-フェニル]-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$: 0.70-0.73(2H, m), 0.99-1.04(2H, m), 1.30(3H, t, J=7.1Hz), 2.41-2.50(1H, m), 2.81(3H, s), 2.92-3.49(3H, m), 4.26(2H, q, J=7.1Hz), 7.27-7.30(1H, m), 7.42-7.48(4H, m), 8.18(1H, s), 9.29(1H, d, J=7.4Hz)

【 0 0 9 6 】

実施例51

1-シクロプロピル-8-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.76-0.79(2H, m), 1.01-1.05(2H, m), 1.41-1.45(3H, m), 2.34-2.38(1H, m), 2.82(3H, s), 4.40-4.45(2H, m), 4.81(2H, s), 7.06(1H, d, J=7.6Hz), 7.35-7.38(2H, m), 7.51-7.53(2H, m), 8.40(1H, s), 9.40(1H, d, J=7.6Hz)

【 0 0 9 7 】

実施例52

8-(3-シアノフェニル)-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.79-0.83(2H, m), 1.06-1.11(2H, m), 1.44(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.35-2.41(1H, m), 2.82(3H, s), 4.44(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.06(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.64-7.72(3H, m), 7.78-7.80(1H, m), 8.46(1H, s), 9.48(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$)

【 0 0 9 8 】

実施例53

8-(3-カルバモイルフェニル)-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.76-0.79(2H, m), 1.02-1.05(2H, m), 1.40(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.26-2.32(1H, m), 2.79(3H, s), 4.37(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.07(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.52-7.64(2H, m), 7.99-8.05(2H, m), 8.35(1H, m), 9.36(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$)

【 0 0 9 9 】

実施例54

8-(4-カルバモイルフェニル)-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.78-0.82(2H, m), 1.03-1.07(2H, m), 1.44(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.35-2.38(1H, m), 2.81(3H, s), 4.44(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.06(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.49(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.97(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.44(1H, s), 9.48(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$)

【 0 1 0 0 】

実施例55

8-(4-アミノフェニル)-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル (実施例2) 54mgを酢酸3ml、水2mlの混液に溶解し、35℃でシアン酸ナトリウム19 mgの水溶液2mlを加え、同温度で3時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー（溶離液；クロロホルム：メタノール=20：1）にて精製して、1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-8-(4-ウレイドフェニル)-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル53mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 0.75-0.79(2H, m), 1.07-1.12(2H, m), 1.41(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.42-2.49(1H, m), 2.90(3H, s), 4.38(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.31(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.39-7.42(2H, m), 7.56-7.60(2H, m), 8.39(1H, s), 9.42(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$)

【0 1 0 1】

実施例56

1-シクロプロピル-8-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル（実施例51）327mgをジクロロメタン11mlに溶解し、これに四臭化炭素380mgを加え、0℃に冷却し、トリフェニルホスフィン355mgを加えた後、30分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液；ヘキサン：酢酸エチル=1：1）で精製して、8-(4-ブロモメチルフェニル)-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル291mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.77-0.81(2H, m), 1.02-1.06(2H, m), 1.44(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.34-2.38(1H, m), 2.82(3H, s), 4.43(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.57(2H, s), 7.07(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.38(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.54(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.42(1H, s), 9.46(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$)

【0 1 0 2】

実施例56と同様の方法により以下の化合物を合成した。

実施例57

8-(3-ブロモメチルフェニル)-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.78-0.82(2H, m), 1.02-1.07(2H, m), 1.44(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.33-2.42(1H, m), 2.83(3H, s), 4.44(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.57(2H, s), 7.09(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.32-7.34(1H, m), 7.43(1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 7.49-7.50(2H, m), 8.42(1H, s), 9.48(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$)

【0 1 0 3】

実施例58

8-(3-ブロモメチルフェニル)-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル（実施例57）31.2mgをテトラヒドロフラン2mlに溶解し、これに2.0M メチルアミンのテトラヒドロフラン溶液0.1mlを加え10時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液；クロロホルム：メタノール=5：1）で精製して、1-シクロプロピル-9-メチル-8-(3-メチルアミノメチルフェニル)-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル18.1mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.71-0.75(2H, m), 1.03-1.08(2H, m), 1.39(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.28-2.34(1H, m), 2.75(3H, s), 2.80(3H, s), 4.23(2H, s), 4.36(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.09(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.32(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.48(1H, dd, $J=7.6\text{Hz}$, 7.8Hz), 7.62(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.78(1H, s), 8.30(1H, s), 9.33(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$)

【0 1 0 4】

実施例58と同様の方法により以下の化合物を合成した。

実施例59

1-シクロプロピル-9-メチル-8-(4-メチルアミノメチルフェニル)-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.74-0.83(2H, m), 1.03-1.07(2H, m), 1.42(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.31-2.38(1H, m), 2.72(3H, s), 2.79(3H, s), 4.16(2H, s), 4.40(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.03-7.08(1H, m), 7.35-7.41(2H, m), 7.68-7.73(2H, m), 8.38(1H, s), 9.29-9.33(1H, m)

【0 1 0 5】

実施例60

1-シクロプロピル-8-(4-シクロプロピルアミノメチルフェニル)-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.41-0.51(4H, m), 0.77-0.81(2H, m), 1.01-1.06(2H, m), 1.44(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.20-2.25(1H, m), 2.33-2.40(1H, m), 2.82(3H, s), 3

.93(2H, s), 4.43(2H, q, J=7.1Hz), 7.10(1H, d, J=7.3Hz), 7.35(2H, d, J=8.3Hz), 7.46(2H, d, J=8.3Hz), 8.41(1H, s), 9.46(1H, d, J=7.3Hz)

【 0 1 0 6 】

実施例24と同様の方法により以下の化合物を合成した。

実施例61

8-(3-アミノメチルフェニル)-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸

$^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOD) δ : 1.22-1.24(2H, m), 1.56-1.58(2H, m), 2.80-2.90(1H, m), 3.32(3H, s), 4.74(2H, s), 7.81-7.82(1H, m), 7.91-7.92(3H, m), 8.11(1H, d, J=7.3Hz), 8.89(1H, s), 9.62(1H, d, J=7.3Hz)

FAB-MS m/z : 349(M+H) $^+$

【 0 1 0 7 】

実施例26と同様の方法により以下の化合物を合成した。

実施例62

1-シクロプロピル-8-(5-ホルミルチオフェン-2-イル)-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.83-0.89(2H, m), 1.11-1.16(2H, m), 2.38-2.45(1H, m), 3.05(3H, s), 7.33(1H, d, J=7.6Hz), 7.42(1H, d, J=3.9Hz), 7.87(1H, d, J=3.9Hz), 8.63(1H, s), 9.34(1H, d, J=7.6Hz), 10.01(1H, s)

FAB-MS m/z : 354(M+H) $^+$

【 0 1 0 8 】

実施例63

8-(3-アミノ-4-メチルフェニル)-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.81-0.86(2H, m), 1.06-1.11(2H, m), 2.26(3H, s), 2.38-2.44(1H, m), 2.90(3H, s), 6.68-6.72(2H, m), 7.18-7.29(2H, m), 8.56(1H, s), 9.34(1H, d, J=7.3Hz)

FAB-MS m/z : 349(M+H) $^+$

【 0 1 0 9 】

実施例64

8-[4-(2-アミノ-2-カルボキシエチル)-フェニル]-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸

$^1\text{H-NMR}(\text{CF}_3\text{COOD}) \delta : 1.26-1.30(2\text{H}, \text{m}), 1.62-1.67(2\text{H}, \text{m}), 2.89-2.96(1\text{H}, \text{m}), 3.39(3\text{H}, \text{s}), 3.79(1\text{H}, \text{dd}, J=8.8, 15.1\text{Hz}), 4.02(1\text{H}, \text{dd}, J=4.6, 15.1\text{Hz}), 5.04-5.07(1\text{H}, \text{m}), 7.83-7.91(4\text{H}, \text{m}), 8.17(1\text{H}, \text{d}, J=7.3\text{Hz}), 8.96(1\text{H}, \text{s}), 9.69(1\text{H}, \text{d}, J=7.3\text{Hz})$

FAB-MS $m/z : 407(\text{M}+\text{H})^+$

【0 1 1 0】

実施例65

1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-8-(4-ウレイドフェニル)-4H-キノリジン-3-カルボン酸

$^1\text{H-NMR}(\text{CF}_3\text{COOD}) \delta : 1.25-1.30(2\text{H}, \text{m}), 1.61-1.66(2\text{H}, \text{m}), 2.88-2.95(1\text{H}, \text{m}), 3.39(3\text{H}, \text{s}), 7.85-7.88(4\text{H}, \text{m}), 8.15-8.16(1\text{H}, \text{m}), 8.94(1\text{H}, \text{s}), 8.67-9.68(1\text{H}, \text{m})$

【0 1 1 1】

実施例66

1-シクロプロピル-8-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 0.85-0.86(2\text{H}, \text{m}), 1.09-1.11(2\text{H}, \text{m}), 1.84(1\text{H}, \text{m}), 2.40-2.43(1\text{H}, \text{m}), 2.89(3\text{H}, \text{s}), 4.82-4.84(2\text{H}, \text{m}), 7.26-7.27(1\text{H}, \text{m}), 7.41(2\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 7.55(2\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 8.60(1\text{H}, \text{s}), 9.39(1\text{H}, \text{d}, J=7.3\text{Hz}), 14.07(1\text{H}, \text{s})$

FAB-MS $m/z : 350(\text{M}+\text{H})^+$

【0 1 1 2】

実施例67

1-シクロプロピル-9-メチル-8-(3-メチルアミノメチルフェニル)-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 0.81-0.85(2\text{H}, \text{m}), 1.08-1.13(2\text{H}, \text{m}), 2.31-2.42(1\text{H}, \text{m}),$

2.65(3H, s), 2.90(3H, s), 4.23(2H, s), 7.41(1H, d, J=7.6Hz), 7.49(1H, d, J=8.1Hz), 7.59(1H, dd, J=7.6Hz, 8.1Hz), 7.70(1H, d, J=7.6Hz), 7.80(1H, s), 8.46(1H, s), 9.25(1H, d, J=7.3Hz)

FAB-MS m/z : 363(M+H)⁺

【 0 1 1 3 】

実施例68

1-シクロプロピル-9-メチル-8-(4-メチルアミノメチルフェニル)-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸

¹H-NMR(CF₃COOD) δ : 1.21-1.23(2H, m), 1.57-1.59(2H, m), 2.86(1H, m), 3.24(3H, s), 3.31(3H, s), 4.69(2H, s), 7.82-8.09(5H, m), 8.90(1H, s), 9.63(1H, d, J=7.1Hz)

FAB-MS m/z : 363(M+H)⁺

【 0 1 1 4 】

実施例69

8-(3-カルバモイルフェニル)-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸

¹H-NMR(CF₃COOD) δ : 1.23-1.24(2H, m), 1.57-1.59(2H, m), 2.79-2.88(1H, m), 3.32(3H, s), 8.02-8.03(2H, m), 8.11(1H, s), 8.33-8.35(2H, m), 8.91(1H, s), 9.64(1H, d, J=7.3Hz)

FAB-MS m/z : 363(M+H)⁺

【 0 1 1 5 】

実施例70

8-(4-カルバモイルフェニル)-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸

¹H-NMR(CF₃COOD) δ : 1.23-1.25(2H, m), 1.59-1.62(2H, m), 2.83-2.89(1H, m), 3.33(3H, s), 7.92(2H, d, J=8.3Hz), 8.09(1H, d, J=8.3Hz), 8.43(2H, d, J=8.3Hz), 8.94(1H, s), 9.66(1H, d, J=7.3Hz)

FAB-MS m/z : 363(M+H)⁺

【 0 1 1 6 】

実施例71

8-(3-シアノフェニル)-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.85-0.89(2H, m), 1.11-1.15(2H, m), 2.38-2.45(1H, m), 2.88(3H, s), 7.21(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.65-7.72(3H, m), 7.80-7.83(1H, m), 8.64(1H, s), 9.41(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$)

FAB-MS m/z : 345(M+H)⁺

【0 1 1 7】

実施例72

1-シクロプロピル-8-(4-シクロプロピルアミノメチルフェニル)-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸

$^1\text{H-NMR}(\text{CF}_3\text{COOD})$ δ : 1.35-1.48(6H, m), 1.69-1.71(2H, m), 2.99(1H, brs), 3.29(1H, brs), 3.44(3H, s), 4.93(2H, s), 7.96(3H, brs), 8.10(2H, brs), 8.21(1H, brs), 9.03(1H, s), 9.76(1H, brs)

FAB-MS m/z : 389(M+H)⁺

【0 1 1 8】

実施例1と同様の方法により以下の化合物を合成した。

実施例73

8-[4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェニル]-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.76-0.80(2H, m), 1.02-1.07(2H, m), 1.42-1.45(12H, m), 2.34-2.41(1H, m), 2.84(3H, s), 2.89-2.93(2H, m), 3.43-3.48(2H, m), 4.43(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.95(1H, brs), 7.10(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.34-7.36(4H, m), 8.41(1H, s), 9.46(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$)

【0 1 1 9】

実施例47と同様の方法により以下の化合物を合成した。

実施例74

8-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 0.81-0.85(2H, m), 1.10-1.15(2H, m), 2.49-2.56(1H, m), 2.93(3H, s), 3.08(2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 3.25-3.31(2H, m), 7.45(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.50-7.55(4H, m), 8.42(1H, s), 9.41(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$)

【 0 1 2 0 】

実施例15と同様の方法により以下の化合物を合成した。

実施例75

1-シクロプロピル-8-[5-(ヒドロキシメチル)チオフェン-2-イル]-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.72-0.76(2H, m), 1.02-1.06(2H, m), 1.44(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.31-2.37(1H, m), 2.97(3H, s), 4.43(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.91(2H, s), 7.05(1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 7.13(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.16(1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 8.39(1H, s), 9.32(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$)

【 0 1 2 1 】

実施例56と同様の方法により以下の化合物を合成した。

実施例76

8-[3-(1-ブロモエチル)フェニル]-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.78-0.82(2H, m), 1.02-1.07(2H, m), 1.44(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.10(3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.83(3H, s), 4.44(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 5.27(1H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 7.10(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.31-7.33(1H, m), 7.46-7.55(3H, m), 8.42(1H, s), 9.48(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$)

【 0 1 2 2 】

実施例77

8-[4-(1-ブロモエチル)フェニル]-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.78-0.82(2H, m), 1.02-1.07(2H, m), 1.44(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.11(3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.34-2.41(1H, m), 2.84(3H, s), 4.44(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.28(1H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 7.10(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.38(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.59(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.42(1H, s), 9.47(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$)

【0123】

実施例78

8-[5-(ブロモメチル)チオフェン-2-イル]-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.73-0.78(2H, m), 1.02-1.07(2H, m), 1.43(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.32-2.38(1H, m), 2.99(3H, s), 4.43(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.77(2H, s), 7.15-7.27(3H, m), 8.41(1H, s), 9.38(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$)

【0124】

実施例79

8-[3-(1-ブロモエチル)フェニル]-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル 46.1 mg をテトラヒドロフラン 2ml に溶解し、これに 2.0M メチルアミンのテトラヒドロフラン溶液 0.1ml を加え 10 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を 1N 塩酸に溶解し、酢酸エチルで洗浄した。水層を減圧濃縮した後、残渣をメタノール 2ml に溶解し、これに 1N 水酸化ナトリウム水溶液 1ml を加え 50℃ で 1 時間攪拌した。反応液に 1N 塩酸を加えて酸性にし、析出する結晶を得て、1-シクロプロピル-9-メチル-8-[3-(1-メチルアミノエチル)フェニル]-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 8.1mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CF}_3\text{COOD})$ δ : 1.43-1.47(2H, m), 1.77-1.82(2H, m), 2.32(3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.03-3.10(1H, m), 3.30(3H, s), 3.54(3H, s), 5.00-5.02(1H, m), 8.05-8.20(4H, m), 8.33(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 9.11(1H, s), 9.85(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$)

【0125】

実施例56と同様の方法により、種々のアミン試薬を用いて以下の対応するアミノ化合物を合成した。

実施例80

8-[3-(1-アミノエチル)フェニル]-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸

$^1\text{H-NMR}(\text{CF}_3\text{COOD})$ δ : 1.27-1.28(2H, m), 1.61-1.63(2H, m), 2.15(3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 2.86-2.94(1H, m), 3.36(3H, s), 5.11(1H, brs), 7.86-7.98(4H, m), 8.14(1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 8.94(1H, s), 9.67(1H, d, $J=6.8\text{Hz}$)

【 0 1 2 6 】

実施例81

1-シクロプロピル-8-[3-(1-シクロプロピルアミノエチル)フェニル]-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸

$^1\text{H-NMR}(\text{CF}_3\text{COOD}) \delta$: 1.09-1.22(6H, m), 1.48-1.50(2H, m), 2.05(3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 2.73-2.79(1H, m), 2.86-2.92(1H, m), 3.23(3H, s), 4.85-4.90(1H, m), 7.74-7.85(4H, m), 8.01(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 8.80(1H, s), 9.54(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$)

【 0 1 2 7 】

実施例82

8-[4-(1-アミノエチル)フェニル]-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸

$^1\text{H-NMR}(\text{CF}_3\text{COOD}) \delta$: 1.17-1.20(2H, m), 1.53-1.57(2H, m), 2.07(3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 2.82(1H, brs), 3.28(3H, s), 5.03(1H, brs), 7.78(2H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 7.92(2H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 8.04(1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 8.86(1H, s), 9.59(1H, d, $J=6.8\text{Hz}$)

【 0 1 2 8 】

実施例83

1-シクロプロピル-8-[3-(シクロプロピルアミノメチル)フェニル]-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸

$^1\text{H-NMR}(\text{CF}_3\text{COOD}) \delta$: 1.27-1.36(6H, m), 1.61-1.63(2H, m), 2.86-2.92(1H, m), 3.16-3.23(1H, m), 3.36(3H, s), 4.84(2H, s), 7.87-7.98(4H, m), 8.13(1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 8.94(1H, s), 9.67(1H, d, $J=7.1\text{Hz}$)

【 0 1 2 9 】

実施例84

8-[5-(アミノメチル)チオフエン-2-イル]-1-シクロプロピル-9-メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸

$^1\text{H-NMR}(\text{CF}_3\text{COOD}) \delta$: 1.13-1.18(2H, m), 1.53-1.59(2H, m), 2.77-2.84(1H, m), 3.46(3H, s), 4.90(2H, s), 7.65(1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 7.71(1H, d, $J=3.5\text{Hz}$),

8.14(1H, d, J=7.6Hz), 8.85(1H, s), 9.51(1H, d, J=7.6Hz)

【0 1 3 0】

実施例85

1-シクロプロピル- 9-メチル-8-[5-(メチルアミノメチル)チオフェン-2-イル]-
4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸

$^1\text{H-NMR}(\text{CF}_3\text{COOD}) \delta$: 1.21-1.25(2H, m), 1.60-1.65(2H, m), 2.84-2.91(1H, m),
3.29(3H, s), 3.52(3H, s), 4.93(2H, s), 7.73(1H, d, J=3.2Hz), 7.79(1H,
d, J=3.2Hz), 8.21(1H, d, J=7.3Hz), 8.92(1H, s), 9.58(1H, d, J=7.3Hz)

【0 1 3 1】

実施例86

1-シクロプロピル- 8-[5-(シクロプロピルアミノメチル)チオフェン-2-イル]- 9-
メチル- 4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸

$^1\text{H-NMR}(\text{CF}_3\text{COOD}) \delta$: 1.09-1.13(2H, m), 1.21-1.26(4H, m), 1.48-1.53(2H, m),
2.72-2.78(1H, m), 3.10-3.15(1H, m), 3.39(3H, s), 4.91(2H, s), 7.60(1H,
d, J=3.7Hz), 7.66(1H, d, J=3.7Hz), 8.08(1H, d, J=7.3Hz), 8.80(1H, s),
9.46(1H, d, J=7.3Hz)

【0 1 3 2】

本発明の化合物は、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌、抗酸菌等によって引き起こされる人間や動物の局所性感染症、または全身性感染症を治療するのに有用な抗菌剤である。本発明の化合物は、単独で、もしくは医薬上許容される補助剤、希釈剤、結合剤等とともに、例えば、錠剤、糖衣錠、カプセル剤、注射剤、クリーム、軟膏剤、液剤、パウダー剤等のような一般的な医薬組成物の形で使用することができる。本発明の化合物は、単独で、あるいは2またはそれ以上の異なった化合物の混合物としても使用可能であり、投与量は症状、年齢、体重等によって異なるが、全身的投与の場合には通常成人1日当たり体重1kgにつき0.05~100mg、好ましくは、0.1~50mgを投与することができ、局所的治療における有効成分の濃度は0.01~5%、好ましくは、0.1~3%が最適である。

【0 1 3 3】

次に処方例を示すが、本発明はこれらのみに限定されるものではない。

処方例 1

各々が、次の成分を含有する錠剤を常法により作った。

実施例27の化合物	100mg
コーンスターチ	50mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	25mg
結晶セルロース	20mg
ステアリン酸マグネシウム	5mg
計	200mg

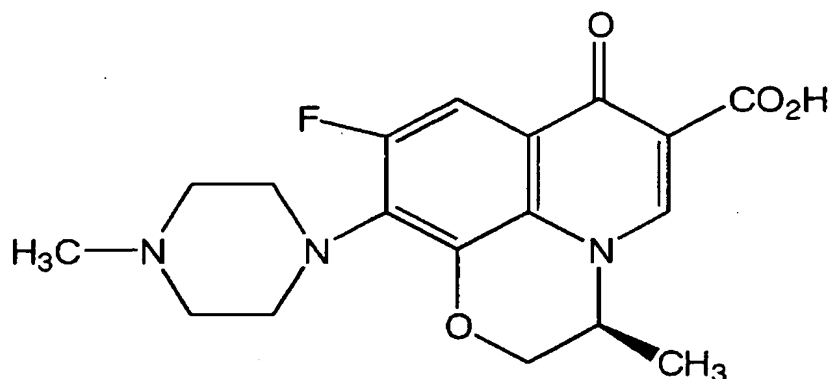
本発明により提供される化合物のインビトロの抗菌活性はCHEMOTHERAPY Vol.29, 76-79, 1981 記載の寒天平板希釈法を用いる日本化学療法学会標準法及び嫌気性菌についてはCHEMOTHERAPY Vol.27, 559-590, 1979記載の方法により試験し、菌の発育が阻止された最小濃度をもってMIC(μ g/ml)とした。その結果を表1~3に示す。

なお、レボフロキサシンを比較する抗菌剤とした。レボフロキサシンは、キノロン系の市販抗菌剤であり、広く処方されている。

レボフロキサシンの構造式を以下に示す。

【0134】

【化11】



【0135】

【表1】

抗菌スペクトルMIC($\mu\text{g/ml}$)

	レボフロキサシン	実施例 2 4	実施例 2 6	実施例 2 7
スタフィロコッカス・アウレウス IFO 13276	0.125	0.031	0.008	≤ 0.004
スタフィロコッカス・アウレウス JCM 2874	0.25	0.031	0.008	≤ 0.004
スタフィロコッカス・アウレウス IID 803(Smith)	0.125	0.031	0.008	≤ 0.004
スタフィロコッカス・アウレウス Clin-211(MRSA)	4	0.5	0.125	0.031
スタフィロコッカス・エピデルミデイス IFO 12993	0.25	0.063	0.016	0.008
マイクロコッカス・ルデウス KI 3122	1	0.5	0.125	0.063
ストレプトコッカス・ニューモニエ IID 553	0.5	0.125	0.25	0.125
エンテロコッカス・フェカリス RMD 3116001	1	0.25	0.25	0.063
エンテロコッカス・フェカリス CSJ 1212	0.5	0.25	0.125	0.031
バシラス・サブチリス JCM 2499	0.031	0.016	≤ 0.004	≤ 0.004
エシェリキア・コリ IFO 12734	0.031	0.063	0.125	0.063
クレブシエラ・ニューモニエ IID 865	0.008	0.008	0.008	≤ 0.004
シュードモナス・エルゲンソーサ CSJ 1853	0.5	0.5	0.25	0.25
ブランハメラ・カタラリス IID 5233	0.031	0.063	0.016	≤ 0.004
ヘモフィルス・インフルエンゼ IID 984	0.016	0.016	0.016	0.008
バクテロイデス・フラジリス CAI 0675	0.5	0.25	0.125	0.031
バクテロイデス・シータイオタオミクロン ATCC 29741	4	0.5	0.25	0.125
プロピオニバクテリウム・アクネス JCM 6425	0.25	0.125	0.063	0.031

【0.136】

【表2】

抗菌スペクトルMIC($\mu\text{g/ml}$)

	実施例 28	実施例 31	実施例 32	実施例 36
スタフィロコッカス・アウレウス IFO 13276	0.008	0.008	0.008	0.016
スタフィロコッカス・アウレウス JCM 2874	0.008	0.008	0.016	0.016
スタフィロコッカス・アウレウス IID 803(Smith)	0.008	0.008	0.008	0.008
スタフィロコッカス・アウレウス Clin-211(MRSA)	0.125	0.125	0.125	0.125
スタフィロコッカス・エピデルミディス IFG 12993	0.031	0.016	0.016	0.016
ミクロコッカス・ルテウス KI 3122	0.25	0.125	0.25	0.125
ストレプトコッカス・ニューモニエ IID 553	0.25	0.5	0.5	0.5
エンテロコッカス・フェカリス RIMD 3116001	0.25	0.5	0.25	0.25
エンテロコッカス・フェカリス CSJ 1212	0.125	0.25	0.125	0.25
バシラス・サブチリス JCM 2499	≤ 0.004	≤ 0.004	≤ 0.004	≤ 0.004
エシェリキア・コリ IFO 12734	0.25	0.125	0.25	0.25
クレブシエラ・ニューモニエ IID 865	0.031	0.031	0.016	0.031
シュードモナス・エルジノール CSJ 1853	2	0.5	1	0.5
ブランハメラ・カタラリス IID 5233	0.031	0.031	0.031	0.031
ヘモフィルス・インフルエンゼ IID 984	0.25	0.125	0.063	0.063
バクテロイデス・フラジリス GAI 0675	0.125	0.25	0.063	0.125
バクテロイデス・シータイオタオミクロン ATCC 29741	0.25	1	0.25	0.5
プロビオニバクテリウム・アクネス JCM 6425	-	0.25	0.008	0.063

【0137】

【表3】

抗菌スペクトルMIC($\mu\text{g/ml}$)

	実施例 3 8	実施例 4 6	実施例 6 3
スタフィロコッカス・アウレウス IFO 13276	0.008	≤ 0.004	0.008
スタフィロコッカス・アウレウス JCM 2874	≤ 0.004	≤ 0.004	0.008
スタフィロコッカス・アウレウス IID 803(Smith)	≤ 0.004	≤ 0.004	0.008
スタフィロコッカス・アウレウス Clin-211(MRSA)	0.063	0.031	0.063
スタフィロコッカス・エピデルミディス IFO 12993	0.016	(0.008)	(0.016)
マイクロコッカス・ルテウス KI 3122	0.125	0.125	0.125
ストレプトコッカス・ニューモニエ IID 553	0.125	0.125	1
エンテロコッカス・フェカリス RIMD 3116001	0.125	0.063	1
エンテロコッカス・フェカリス CSJ 1212	0.125	0.063	0.5
バシラス・サブチリス JCM 2499	≤ 0.004	≤ 0.004	≤ 0.004
エシェリキア・コリ IFO 12734	0.125	0.125	0.125
クレブシエラ・ニューモニエ IID 865	0.031	0.063	0.016
シュードモナス・エルジノーサ CSJ 1853	2	1	1
ブランハメラ・カタラリス IID 5233	0.016	0.016	0.063
ヘモフィルス・インフルエンゼ IID 984	0.125	(0.031)	(0.125)
バクテロイデス・フラジリス GAI 0675	0.063	0.125	0.063
バクテロイデス・シータイオタオミクロン ATCC 29741	0.25	0.25	0.25
プロピオニバクテリウム・アクネス JCM 6425	-	0.016	0.031

【0138】

【発明の効果】

上記表 1 ～ 3 に示された結果から分るように、本発明によれば、グラム陽性菌、グラム陰性菌又は嫌気性菌に対して強力な抗菌作用をする新規4-オキソキノリジン抗菌剤を提供することができる。

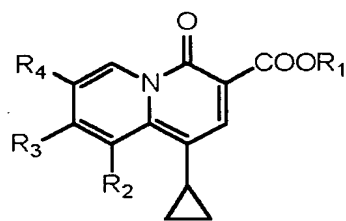
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 グラム陽性菌、グラム陰性菌又は嫌気性菌に対して強力な抗菌活性を有する 2-ピリドン骨格を部分構造として有する 4-オキシキノリジン抗菌剤を提供する。

【解決手段】 次式 (I)：

【化 1】



(I)

で表される化合物又はその薬学的に許容可能な塩である。

(式中、

R_1 は、水素原子又はカルボキシル保護基を示し、

R_2 は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、又はヒドロキシ基を示し、

R_3 は、チオフェン、ピリジニル及びフェニル基から選ばれる、5又は6員環の芳香族基を示し、かつ水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、アシル基、カルバモイル基及びウレイド基から成る群より選ばれる基を含有し、

R_4 は、水素原子又はハロゲン原子を示す。)

【選択図】 なし

特願 2 0 0 1 - 3 2 6 1 3 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[5 9 2 1 4 2 6 7 0]

1. 変更年月日

1 9 9 5 年 5 月 1 6 日

[変更理由]

住所変更

住 所

東京都港区元赤坂1丁目5番27号

氏 名

佐藤製薬株式会社